

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

TOXICIDAD AGUDA ORAL DE EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE PLANTAS MEDICINALES

Lic. Alicia Lagarto Parra,¹ Dra. Juana Tillán Capó,² Lic. Raiza Vega Montalvo³
y Téc. Yolanda Cabrera González⁴

RESUMEN

Entre las plantas de la flora Cubana se encuentran *Mentha spicata* L., *Mentha arvensis* L., *Mentha citrata* E., *Plantago major* L., *Mentha X piperita* L. y *Ocimum gratissimum* L. a las cuales se les ha reconocido importantes propiedades farmacológicas, por lo que es necesario la evaluación toxicológica de los extractos fluidos de estas plantas, así como sus vehículos, para comprobar su inocuidad con vistas al uso terapéutico propuesto. Para el estudio de la toxicidad oral aguda en ratones se evaluaron 3 dosis del extracto fluido y del vehículo hidroalcohólico, determinando que la dosis letal era de cincuenta. De forma general la toxicidad encontrada en las muestras ensayadas se debe a la presencia del alcohol en el vehículo utilizado; no se encontraron otro tipo de alteraciones toxicológicas, clasificándose los extractos como dañinos o no tóxicos.

Descriptores DeCS: EXTRACTOS VEGETALES/toxicidad; PLANTAS MEDICINALES; RATONES.

ABSTRACT

Between Cuban Flora plants are included *Mentha spicata* L., *Mentha arvensis* L., *Mentha citrata* E., *Plantago major* L., *Mentha piperita* L., and *Ocimum gratissimum* L., which have many significant pharmacological properties, being necessary a toxicological evaluation of these fluids extracts as well as of their vehicles, to confirm its safety, according to therapeutical use. In study of acute oral toxicity in mice, we evaluated three dose of fluid extract and of hydroalcoholic vehicle, where lethal dose was of 50. In general, toxicity observed in asseyed samples, is due to presence of alcohol in the vehicle used. There wasn't other type of toxicological disturbances. Thus, extracts were classified as harmful and not toxic.

Subject headings: PLANT EXTRACTS/toxicity; PLANTS MEDICINAL; MICE.

Las plantas medicinales constituyen un remedio curativo empleado desde la antigüedad por el hombre. Esta práctica es de gran importancia ya que amplía el arsenal terapéutico y carece de efectos secundarios significativos.¹ Por este motivo se realizan numerosas investigaciones con el objetivo de determinar la actividad farmacológica y la toxicidad de plantas medicinales.

Entre las plantas medicinales de la flora Cubana se encuentran *Mentha spicata* L., *Mentha arvensis* L., *Mentha citrata* E., *Plantago major* L., *Mentha X piperita* L. y *Ocimum gratissimum* L., las cuales poseen importantes propiedades farmacológicas que a continuación destacamos.²⁻⁴

<i>Mentha spicata</i> L.	Antiespasmódico, carminativo, antiséptico, antiinflamatorio
<i>Mentha arvensis</i> L.	Estimulante, tónica, estomáquica, sudorífica, antiespasmódica, emenagoga.
<i>Mentha citrata</i> E.	Sedante, para dolores de estómago y para cólicos de parto.
<i>Plantago major</i> L.	Antimicrobiano, antiulceroso
<i>Mentha X piperita</i> L.	Antiespasmódico.
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	Antiespasmódico.

El presente trabajo tiene como objetivo la determinación de la toxicidad aguda oral en ratones de este grupo de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales, para evaluar su posterior uso terapéutico.

¹ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Aspirante.

² Doctora en Ciencias Veterinarias. Investigadora Auxiliar.

³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Aspirante.

⁴ Técnico medio en Farmacia.

MÉTODOS

Para la determinación de la toxicidad aguda de los extractos se emplearon 10 ratones albinos Suizos, por cada grupo de tratamiento, procedentes de la colonia del Laboratorio Control Biológico con una masa corporal comprendida entre 18 y 22 g los cuales fueron mantenidos en un cuarto a temperatura controlada de 20 ± 2 °C con un ciclo de luz/oscuridad de 12-12 h. La alimentación consistió en ración peletizada y agua a voluntad.

Los extractos empleados para el estudio así como sus especificaciones de calidad se muestran en la tabla 1 (ver Anexos).

TABLA 1. Extractos empleados para el estudio y especificaciones de calidad

Muestra	Sólidos totales	Contenido alcohólico	Lote
<i>Mentha spicata</i> L. Extracto fluido	7,7	19,5	9/94
<i>Mentha arvensis</i> L. Extracto fluido	14,8	22,5	3/93
<i>Mentha citrata</i> E. Tintura	4,46	20	E 1/93
<i>Plantago major</i> L. Extracto fluido	23,8	18,6	1/93
<i>Mentha X piperita</i> L. Tintura	25,5	66	2/93
<i>Ocimum gratissimum</i> L. Extracto fluido	9,7	62	1

Se confeccionaron grupos de diez animales cada uno, identificados individualmente para su dosificación exacta mediante un sistema de marcaje con ácido pícrico.

Las sustancias de ensayo se administraron por vía oral mediante cánula intragástrica, directamente del frasco, con previa ayuna de 4 h; se ensayaron 3 niveles de dosis, una mínima, una media y una máxima, con el propósito de determinar la dosis letal media (DL_{50});⁵ con el vehículo empleado para cada extracto se realizó el mismo procedimiento. Los niveles de dosis administrados se observan en la tabla 2.

Los animales fueron observados constantemente durante las primeras 24 h, continuando la misma diariamente

TABLA 2. Dosis administradas de los diferentes extractos

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Dosis (mL/kg)
<i>Mentha spicata</i> L.	2310	30
	3850	50
	5390	70
<i>Mentha arvensis</i> L.	4446	20
	5930	50
	7410	80
<i>Mentha citrata</i> E.	334	7,5
	1115	25,0
	1672	37,1
<i>Plantago major</i> L.	5950	25
	8300	35
	11900	50
<i>Mentha X piperita</i> L.	1912,5	7,5
	3187,5	12,5
	6375,0	25,0
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	1748	18
	2136	22
	2525	26

Para cada extracto se administró el vehículo hidroalcohólico correspondiente a la misma dosis que la muestra

durante un período de catorce días, registrando cualquier síntoma tóxico. Al finalizar este período se procedió al sacrificio por tracción de la nuca para realizarles la autopsia, y se efectuó un examen macroscópico de órganos y tejidos principalmente corazón, riñón, bazo, pulmón, hígado, ovarios y testículos. El peso corporal se controló al inicio y al final del experimento.^{5,6}

El valor de la DL_{50} se estimó mediante el método estadístico de los *Probits* teniendo en cuenta el valor de los sólidos totales presente en los extractos.⁷

RESULTADOS

Los síntomas observados a las dosis administradas, así como los valores de dosis letal media obtenidos se reflejan en la tabla 3. Estos se presentaron en las primeras 24 h posterior a la administración.

TABLA 3. Resultados obtenidos del ensayo toxicológico para los extractos y sus vehículos

Tratamiento	Síntomas	DL_{50} (mg/kg)	Límites (mg/kg)	DL_{50} (mL/kg)	Límites (mL/Kg)	Pendiente
<i>Mentha spicata</i> L. Vehículo 19,5 %	Sedación, respiración acelerada, incoordinación motora y muerte.	3680,08	2937,64 4610,15	47,79	38,15 59,87	6,8 7,6
<i>Mentha arvensis</i> L. Vehículo 22,5 %	Sedación	5814,0	4650,0 7269,0 39,4	39,2 33,0	31,0 49,0 9,5 46,0	7,5
<i>Mentha citrata</i> E. Vehículo 20 % y muerte.	Respiración acelerada, convulsiones	715,73 1228,77	371,53 20,15	16,06 11,46	8,34 27,55 3,0 32,18	2,83
<i>Plantago major</i> L. Vehículo 18,6 %	Respiración acelerada, convulsiones.	7488,6	5652,2 8968,2	31,5 101,5	23,8 37,7	7,2 2,9
<i>Mentha X piperita</i> L. Vehículo 66 %	Respiración acelerada, sedación, incoordinación motora y muerte.	3646,5		14,29 13,5	10,85 19,39 9,84 18,04	
<i>Ocimum gratissimum</i> L. vehículo 62 %	Sedación, respiración acelerada, incoordinación motora y muerte	2081,41	1873,82 2271,87	21,44 20,78	19,3 23,4 16,87 24,11	16,13 10,47

No se observaron diferencias significativas entre la muestra y el vehículo al estimar la DL_{50} , excepto en el caso del extracto fluido de *Plantago major L.* donde se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre el extracto y el vehículo. Todas las curvas dosis respuesta cumplieron con la condición de paralelismo y linealidad.

No se presentó decremento en el peso corporal, en ninguno de los grupos experimentales durante el período de observación. En la autopsia realizada no se encontraron evidencias de alteraciones patológicas en los órganos analizados.

DISCUSIÓN

La toxicidad encontrada en los extractos ensayados es debida fundamentalmente al alcohol presente en el vehículo ya que no se observaron diferencias significativas entre los resultados obtenidos para extracto y vehículo, por otra parte las afectaciones del sistema nervioso central reflejadas en los síntomas tóxicos observados son debidas a la presencia del alcohol en la formulación, el cual, se conoce, provoca estos efectos.⁸

Este comportamiento no se observó de igual modo para el extracto de *Plantago major L.* lo que indica que el vehículo hidroalcohólico no es del todo responsable de la toxicidad encontrada en el extracto. De acuerdo a estudios reportados los extractos acuoso y etanólico de esta planta tienen poca toxicidad en peces del género *Mollinesia*⁹, y correspondió con la baja toxicidad oral obtenida en este ensayo.

El mentol, uno de los componentes del aceite esencial de *Mentha X piperita L.* posee una DL_{50} por vía oral en ratas de 3180 mg/kg,⁹ y se obtuvo en este ensayo un resultado similar para el extracto.

Atendiendo a la DL_{50} estimada se clasifica el extracto de *Mentha citrata E.* como dañino (200-2000 mg/kg) y el resto de los extractos como no tóxicos (mayor de 2000 mg/kg).¹⁰

CONCLUSIONES

1. La mortalidad obtenida a las distintas dosis de ensayo para los extractos de *Mentha spicata L.*, *Mentha citrata E.*, *Mentha arvensis L.*, *Mentha X piperita L.*, y *Ocimum*

gratissimum L., no difiere significativamente a la obtenida con sus respectivos vehículos, siendo este último el responsable de la toxicidad manifestada.

2. Los valores estimados de DL_{50} fueron:
Mentha spicata L., 3680.08
Mentha citrata E. 715.73
Mentha arvensis L. 5814.0
Mentha X piperita L. 3646.5
Plantago major L. 7488.6
Ocimum gratissimum L. 2081.41
3. Atendiendo a la DL_{50} se clasifica el extracto de *Mentha citrata E.* como dañino (220-2000 mg/kg) y el resto de los extractos como no tóxicos (mayor de 2000 mg/kg).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaramillo S. Naturismo como sistema sanitario social. Barcelona: Léima, 1989:1-101.
2. Roig JT. Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Instituto del Libro, 1988;533,596,748.
3. FITOMED. Plantas medicinales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1991:87-8.
4. Gupta MP. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. 1 ed. Santafé de Bogotá, 1995:317,438-41.
5. Wallace H. Principles and methods of toxicology. 2 ed. New York: Raven, 1989;169-88.
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Regulaciones metodológicas para la evaluación preclínica de medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1993;3-4.
7. Finney DJ. Probit analysis. Cap. 3 y 4. 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1971.
8. Litter M. Farmacología experimental y clínica 7 ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1986;179-200.
9. Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. 1 ed. Editorial Universitaria, 1996:237-8,226-7. (Colección Monografías).
10. Commission of the European Communities. Annex to Commission Directive 92/69/EEC of 31 July 1992 adapting to technical progress for the seventeenth time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances B. 1. Acute toxicity (oral). Off J Eur Comm (L 383 A), 1992;35:110-2.

Recibido: 5 de noviembre de 1998. Aprobado: 22 de diciembre de 1998.

Lic. Alicia Lagarto Parra. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave 26 No. 1605 e/n Puentes Grandes y Línea del ferrocarril. Plaza.